Systematische Untersuchungen über tuberkulostatisch wirksame primäre Amine

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Georg Benedikt Brubacher

aus Basel

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., AG.
1950

Systematische Untersuchungen über tuberkulostatisch wirksame primäre Amine

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Georg Benedikt Brubacher
aus Basel

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., AG.
1950

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 22. Juni 1948.

Prof. Dr. *M. Fierz*
Dekan.

Herrn *Georg Benedikt Brubacher* wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 22. Juni 1948 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 22. Juni 1948 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel

Systematische Untersuchungen über tuberkulostatisch wirksame primäre Amine

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XXXIII, Fasciculus Secundus, 1950.

FÜR MEINE MUTTER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544315_0080

Systematische Untersuchungen über tuberkulostatisch wirksame primäre Amine

In Ergänzung zu einer früheren Mitteilung[1]), in der über die tuberkulostatische Wirkung von einigen Verbindungen, die unter dem Gesichtspunkt der Strukturähnlichkeit[2]) ausgewählt worden waren, berichtet wurde, bringen wir im folgenden Angaben über entsprechende Untersuchungen mit einer Reihe von Verbindungen, die als isoster mit der p-Aminobenzoesäure (PAB) bzw. mit dem p-Aminobenzoesäure-äthylester zu formulieren sind.

Die in Oberflächenkulturen von *Vallée* auf *Lockemann*-Nährlösung ermittelten tuberkulostatischen Wirkungen der mit p-Aminobenzoesäure zu vergleichenden Verbindungen: 2-(p-Aminophenyl)-propen und p-Amino-benzamidin zeigt Tabelle 1, oberer Teil, der noch zur Ergänzung die früher ermittelten Werte von Verbindungen dieser Reihe enthält.

2-(p-Aminophenyl)-propen, eine bereits von *J. v. Braun*[3]) beschriebene Verbindung, wurde von uns durch Bromierung von p-Nitrocumol, anschliessende Halogenwasserstoffabspaltung und Reduktion bereitet.

Die recht hohe Wirksamkeit des 2-(p-Aminophenyl)-propens wird in Kulturen, die 10% Serum enthalten, sehr stark reduziert.

---

[1]) *H. Bloch, G. Brubacher, H. Erlenmeyer & E. Suter*, Helv. **30**, 540 (1947).

[2]) Siehe *H. Erlenmeyer*, Les composés isostères et le problème de la ressemblance en chimie, Bl. Soc. chim. biol. **30**, 792 (1948).

[3]) A. **472**, 39 (1929).

Tabelle 1.

Tuberkulostatische Wirkung von Verbindungen, isoster mit PAB oder isoster mit p-Aminobenzoesäure-äthylester.

Isoster mit	Formel H_2N—⬡—R; R =	Oberflächenkultur in *Lockemann*-Nährlösung Mol/l	SZ
PAB	—C(=O)OH	$4 \cdot 10^{-4}$	0,5
	—C(=O)NH_2	$> 1 \cdot 10^{-3}$	< 0,2
	—C(=O)CH_3	$1 \cdot 10^{-3}$	0,2
	—C(=NH)NH_2	$> 2 \cdot 10^{-4}$	< 1
	—C(CH_2)CH_3	$2 \cdot 10^{-5}$	10
p-Amino-benzoesäure-äthylester	—C(=O)OCH_2CH_3	$5 \cdot 10^{-6}$	40
	—C(=O)$NHCH_2CH_3$	$2 \cdot 10^{-4}$	1
	—C(=O)$CH_2CH_2CH_3$	$2{,}5 \cdot 10^{-6}$	80
	—C(=NH)$NHCH_2CH_3$	$> 2 \cdot 10^{-4}$	< 1
	—C(CH_2)$CH_2CH_2CH_3$	$2 \cdot 10^{-6}$	100

Weiterhin wurde noch die Wirkung dieser Verbindung auf Staphylococcus aureus und Bacterium coli geprüft[1]). Auch in einer Konzentration von 1 : 1000 war hier keinerlei bakteriostatische oder baktericide Wirkung zu beobachten, so dass dieser Verbindung keine antagonistische Wirkung zur p-Aminobenzoesäure zukommt.

Die tuberkulostatische Wirkung der mit dem p-Aminobenzoesäureäthylester isosteren Verbindungen: 2-(p-Aminophenyl)-penten-(1) und N_1-Äthyl-p-amino-benzamidin enthält Tabelle 1, unterer Teil,

[1]) Wir möchten auch an dieser Stelle der *CIBA Aktiengesellschaft* für die Durchführung dieser biologischen Prüfungen unseren verbindlichsten Dank aussprechen.

der noch ergänzend die entsprechenden Werte der früher untersuchten Verbindungen dieser Reihe wiedergibt.

Zur Darstellung von 2-(p-Aminophenyl)-penten-(1) wurde β-Propylzimtsäure nitriert. Die so erhaltene β-Propyl-p-nitro-zimtsäure, deren Konstitution durch oxydativen Abbau zur p-Nitrobenzoesäure bewiesen wurde, wurde zum 2-(p-Nitrophenyl)-penten-(1) decarboxyliert und dieses mit $SnCl_2$ und Salzsäure zum entsprechenden Amin reduziert.

N_1-Äthyl-p-aminobenzamidin wurde aus p-Nitrobenzoesäure-imino-äthylester durch Umsetzung mit Äthylamin und darauffolgende Reduktion gewonnen.

Experimenteller Teil[1]).

Darstellung von 2-(p-Aminophenyl)-propen[2]).

2-(p-Nitrophenyl)-2-brompropan.

5,86 g p-Nitrocumol, bereitet nach *R. D. Haworth & L. Barker*[3]), wurden in 16 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst und nach Zugabe von 6,38 g N-Bromsuccinimid und 41 mg frisch bereitetem Dibenzoylperoxyd 6½ Stunden am Rückfluss in gelindem Sieden erhalten. Das nach der Aufarbeitung erhaltene, gelb gefärbte Öl (8,5 g) kristallisierte auch nach monatelangem Stehen nicht. Bei 110° beginnt sich die Verbindung unter HBr-Entwicklung zu zersetzen.

2-(p-Nitrophenyl)-propen.

a) Aus 2-(p-Nitrophenyl)-2-brompropan durch Destillation: 23 g rohes 2-(p-Nitrophenyl)-2-brompropan wurden der Hochvakuumdestillation unterworfen. Die bei 105—109°/1—2 mm (130—140° Badtemperatur) siedenden Anteile (6 g) kristallisierten und lieferten nach dem Umkristallisieren aus Petroläther 2,2 g 2-(p-Nitrophenyl)-propen vom Smp. 52—55°. Eine bei 54—55° schmelzende Analysenprobe wurde im Hochvakuum bei 45° getrocknet.

4,350 mg Subst. gaben 10,58 mg CO_2 und 2,26 mg H_2O
3,16 mg Subst. gaben 0,237 cm³ N_2 (21°, 747 mm)
$C_9H_9O_2N$ Ber. C 66,25 H 5,56 N 8,59%
Gef. „ 66,37 „ 5,81 „ 8,56%

b) Aus 2-(p-Nitrophenyl)-2-brompropan mittels alkoholischer Kalilauge: 9,4 g rohes 2-(p-Nitrophenyl)-2-brompropan wurden mit 50 cm³ 10-proz. alkoholischer Kalilauge (ca. 2 Mol.) drei Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die vom Kaliumbromid befreite Lösung wurde zur Hälfte im Vakuum eingedampft, mit 50 cm³ Wasser versetzt und zweimal ausgeäthert. Die gewaschene und getrocknete ätherische Lösung wurde unter Zusatz weniger Körnchen Hydrochinon eingedampft und der Rückstand im Vakuum (0,7 mm) fraktioniert. Die bei 80—95° übergehende Fraktion (2,92 g) erstarrte in der Kälte und schmolz bei 46—51°. Nach Umkristallisieren aus Petroläther erhielt man 1,5 g (25% der Theorie) vom Smp. 51—54°.

---

[1]) Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.
[2]) Vgl. *J. v. Braun*, loc. cit.
[3]) Soc. **1939**, 1302.

2-(p-Aminophenyl)-propen.

400 mg 2-(p-Nitrophenyl)-propen wurden unter Eiskühlung in eine Lösung von 2,8 g kristallisiertem Zinn(II)-chlorid in 3 g konz. Salzsäure eingetragen. Es wurde etwas Äther hinzugefügt und das Reaktionsgemisch zwei Tage lang geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde nun in Wasser gelöst und die Lösung unter Wasserkühlung mit 10-proz. Sodalösung neutralisiert. Anschliessend wurde vorsichtig mit 20-proz. Kalilauge bis zur Auflösung des gebildeten Zinnhydroxyds versetzt. Das als Emulsion ausgeschiedene 2-(p-Aminophenyl)-propen wurde sofort in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit 2-n. HCl ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wurde im Vakuum bei Zimmertemperatur auf ein kleines Volumen eingeengt und mit konz. HCl versetzt. Es fielen 100 mg eines mikrokristallinen Pulvers vom Smp. 231—233° aus (*v. Braun* gibt 230—235° an). Das salzsaure Salz wurde durch wiederholtes Umfällen aus Wasser mit konz. HCl in schönen mikrokristallinen Rhomboedern erhalten.

Zur Analyse wurde die Substanz über KOH und Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz und anschliessend 24 Stunden bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

4,049 mg Subst. gaben 9,44 mg CO_2 und 2,61 mg H_2O
$C_9H_{12}NCl$ Ber. C 63,71 H 7,13% Gef. C 63,62 H 7,21%

p-Amino-benzamidin-dihydrochlorid.

Diese Verbindung wurde nach den Angaben von *A. P. T. Easson & F. L. Pyman*[1]) aus p-Nitrobenzamidin-hydrochlorid durch Reduktion mit salzsaurer Zinn(II)-chloridlösung und granuliertem Zinn oder durch katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel erhalten, jedoch fanden wir stets den Smp. 284—286° (Lit. 320°).

Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

2,100 mg Subst. gaben 0,379 cm³ N_2 (23°, 744 mm)
$C_7H_{11}N_3Cl_2$ Ber. N 20,20% Gef. N 20,36%

Darstellung von 2-(p-Aminophenyl)-penten-(1).
β-Propyl-p-nitrozimtsäure.

1 g β-Propyl-zimtsäure wurde innerhalb einer halben Stunde unter mechanischem Rühren bei 0° in ein Gemisch von 9 cm³ konz. Salpetersäure und 4,5 cm³ konz. Schwefelsäure eingetragen und das Reaktionsgemisch noch anderthalb Stunden bei 0° mechanisch gerührt. Anschliessend wurde der Kolbeninhalt auf Eis gegossen und der ausgeschiedene Kristallbrei abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Man erhielt so 1,16 g (52% der Theorie) eines gelbstichigen Kristallpulvers vom Smp. 87—104°. Mehrmaliges Umkrystallisieren aus Benzol ergab 650 mg β-Propyl-p-nitrozimtsäure.

Die Verbindung kristallisiert aus Benzol in sehr hellen, gelbgrünstichigen Rhomboedern vom Smp. 108—110°. Nach dem Schmelzen wird sie wieder fest und schmilzt endgültig bei 119,5°. Durch längeres Erhitzen auf 90° wird die niederschmelzende Form in die höher schmelzende übergeführt.

Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus wässerigem Alkohol umkristallisiert und zwei Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

5,386 mg Subst. gaben 12,03 mg CO_2 und 2,52 mg H_2O
4,62 mg Subst. gaben 0,238 cm³ N_2 (22°, 741 mm)
$C_{12}H_{13}O_4N$ Ber. C 61,27 H 5,57 N 5,96%
Gef. „ 60,95 „ 5,24 „ 5,81%

---

[1]) Soc. **1931**, 2994.

Oxydativer Abbau.

100 mg β-Propyl-p-nitrozimtsäure wurden in eine Lösung von 1 g Kaliumdichromat in 4 cm³ konz. Schwefelsäure und 3 cm³ Wasser eingetragen und 5 Minuten im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde mit 10 cm³ Wasser verdünnt. Die ausgeschiedenen Kristalle erwiesen sich als p-Nitrobenzoesäure.

2-(p-Nitrophenyl)-penten-(1).

250 mg β-Propyl-p-nitrozimtsäure wurden in 1 g Chinolin gelöst und unter Zugabe von 0,03 g Kupferpulver auf 185° erhitzt. Bei dieser Temperatur setzte eine lebhafte Gasentwicklung ein. Die Temperatur wurde innerhalb 20 Minuten auf 195° gesteigert. Nach dem Erkalten wurde vom Kupferpulver abfiltriert, in Äther aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Das nach dem Verdampfen des Äthers zurückgebliebene Öl wurde im Vakuum destilliert. Bei 140° gingen 130 mg (67% der Theorie) über. Zur Analyse wurde nochmals im Vakuum destilliert. $Sdp._{13}$ 135—137°.

4,383 mg Subst. gaben 11,11 mg CO_2 und 2,71 mg H_2O
3,280 mg Subst. gaben 0,222 cm³ N_2 (25°, 736 mm)
$C_{11}H_{13}O_2N$ Ber. C 69,09 H 6,87 N 7,33%
Gef. „ 69,17 „ 6,92 „ 7,51%

2-(p-Nitrophenyl)-penten-(1) hat einen charakteristischen, sehr intensiven, etwas an Nitrobenzol erinnernden Geruch.

2-(p-Aminophenyl)-penten-(1)-hydrochlorid.

340 mg 2-(p-Nitrophenyl)-penten-(1) wurden mit etwas Äther in die Lösung von 2 g kristallisiertem Zinn(II)-chlorid in 1,8 cm³ konz. HCl eingetragen und 1½ Tage geschüttelt. Darauf wurde das Reaktionsgemisch wie beim Aminophenyl-propen beschrieben aufgearbeitet. Das hierbei erhaltene Hydrochlorid, 160 mg (46% der Theorie), beginnt sich bei 180° zu zersetzen und schmilzt endgültig bei 210°.

Zur Analyse wurde das salzsaure Salz noch einigemale aus Wasser mit konz. Salzsäure umgefällt, im Vakuum über KOH und H_2SO_4 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und anschliessend im Hochvakuum bei 40° 2 Stunden nachgetrocknet.

4,038 mg Subst. gaben 9,85 mg CO_2 und 2,96 mg H_2O
$C_{11}H_{16}NCl$ Ber. C 66,82 H 8,16% Gef. C 66,57 H 8,20%

Darstellung von N_1-Äthyl-p-aminobenzamidin.
N_1-Äthyl-p-nitrobenzamidin.

4,6 g p-Nitrobenzoesäure-iminoäthylester-hydrochlorid wurden in die Lösung von 2 cm³ Äthylamin in 8 cm³ Methanol eingetragen. Die entstandene klare Lösung wurde nach 12 Stunden mit 40 cm³ 2-n. NaOH versetzt, worauf sich ein gelbes Öl abschied, welches nach dem Anreiben erstarrte. Der Kristallbrei gab, zweimal aus Benzol und Petroläther umkristallisiert, 2,2 g N_1-Äthyl-p-nitrobenzamidin (57% der Theorie).

Die Verbindung bildet gelb gefärbte Kristalle, die aus Benzol umkristallisiert bei 82—84° schmelzen und sich beim Stehen in eine höher schmelzende Form vom Smp. 105—107° umwandeln.

Zur Analyse wurde eine kleine Probe wiederholt aus Benzol umkristallisiert und 4 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

4,182 mg Subst. gaben 8,54 mg CO_2 und 2,12 mg H_2O
3,00 mg Subst. gaben 0,575 cm³ N_2 (21°, 742 mm)
$C_9H_{11}O_2N_3$ Ber. C 55,95 H 5,74 N 21,75%
Gef. „ 55,73 „ 5,67 „ 21,73%

Hydrochlorid: Aus Alkohol-Äther, Smp. 210—212° (Zers.).

4,938 mg Subst. gaben 8,56 mg CO_2 und 2,29 mg H_2O
4,31 mg Subst. gaben 0,691 cm³ N_2 (19°, 735 mm)
$C_9H_{12}O_2N_3Cl$ Ber. C 47,06 H 5,27 N 18,30%
Gef. „ 47,31 „ 5,19 „ 18,16%

Pikrat: Aus Alkohol-Wasser, Smp. 165,5—167°.

3,050 mg Subst. gaben 0,530 cm³ N_2 (23°, 741 mm)
$C_{15}H_{14}O_9N_6$ Ber. N 19,93% Gef. N 19,54%

N_1-Äthyl-p-aminobenzamidin-monohydrochlorid.

1,15 g N_1-Äthyl-p-nitrobenzamidin-hydrochlorid wurden in 30 cm³ Alkohol gelöst und mit *Raney*-Nickel als Katalysator hydriert. Es resultierten 920 mg schneeweisser, äusserst hygroskopischer Kristalle vom Smp. 221—223°. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Alkohol und anschliessendem Trocknen im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd war die Substanz analysenrein.

3,050 mg Subst. gaben 6,034 mg CO_2 und 1,958 mg H_2O
1,630 mg Subst. gaben 0,314 cm³ N_2 (28°, 738 mm)
$C_9H_{14}N_3Cl$ Ber. C 54,01 H 7,07 N 21,05%
Gef. „ 53,81 „ 7,16 „ 21,21%

N_1-Äthyl-p-aminobenzamidin-monohydrochlorid-monohydrat.

Beim Stehen an der Luft nimmt die oben beschriebene Verbindung eine Molekel Kristallwasser auf und verändert sich dann nicht mehr weiter. Über Schwefelsäure wird das Kristallwasser wieder abgegeben.

4,910 mg Subst. gaben 8,918 mg CO_2 und 3,223 mg H_2O
$C_9H_{16}ON_3Cl$ Ber. C 49,65 H 7,41% Gef. C 49,57 H 7,35%

N_1-Äthyl-p-amino-benzamidin-dihydrochlorid.

250 mg des Monohydrochlorids wurden in wenig Alkohol gelöst und mit konz. alkoholischer Salzsäure gefällt. Es fielen 250 mg schneeweisser Kristalle aus, welche nach dem Trocknen im Vakuum über H_2SO_4 den Smp. 265—266° (Zers.) zeigten.

5,249 mg Subst. gaben 8,816 mg CO_2 und 3,133 mg H_2O
$C_9H_{15}N_3Cl_2$ Ber. C 45,78 H 6,41% Gef. C 45,83 H 6,68%

Das Dihydrochlorid ist nicht hygroskopisch.

Die Analysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. *H. Gysel*).

Zusammenfassung.

Es wurde eine Reihe von z. T. neu dargestellten Verbindungen, die als isoster mit p-Aminobenzoesäure bzw. mit p-Aminobenzoesäure-äthylester zu formulieren sind, auf ihre tuberkulostatische Wirkung geprüft.

Curriculum vitae

Ich, *Georg Benedikt Brubacher* aus Basel, wurde am 1. April 1923 in Visp (Wallis) als Sohn des Max Brubacher und seiner Gattin Klara, geb. Kopp, geboren. Mein Vater war daselbst als Chemiker bei den dortigen Werken der Lonza-Aktiengesellschaft angestellt.

Ich besuchte vom Herbst 1930–1931 die erste Klasse der Volksschule Visp.

Im Herbst 1931 siedelte meine Familie nach Basel über, wo mein Vater ein eigenes Geschäft übernahm.

Hier beendete ich die Primarschule im Frühjahr 1933 und besuchte anschliessend das Humanistische Gymnasium meiner Vaterstadt. Im Frühjahr 1941 bestand ich die Maturitätsprüfung und liess mich darnach an der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel immatrikulieren. Als Hauptfach wählte ich Chemie, als Nebenfächer Physik, physikalische Chemie und Botanik.

Im Sommer 1943 bestand ich das Vorexamen in anorganischer und analytischer Chemie bei Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer, nachdem ich in dessen Laboratorien während fünf Semestern meine Ausbildung in diesen Fächern erhalten hatte.

Zu Beginn des Jahres 1944 legte ich das Vorexamen in physikalischer Chemie unter Herrn Prof. Dr. W. Kuhn ab und im Frühjahr 1945 dasjenige in organischer Chemie unter Herrn Prof. Dr. P. Ruggli. Anschliessend begann ich auf Anregung und unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer mit der vorliegenden Arbeit, welche im Frühjahr 1948 ihren Abschluss fand.

Seit dem Wintersemester 1942/43 hatte ich Gelegenheit, am anorganischen Institut unter meinem Lehrer mich als Assistent zu betätigen, und zwar im Wintersemester 1942/43 und im Sommersemester 1943 als Vorlesungsassistent, vom Wintersemester 1943 an als Assistent im chemischen Anfängerpraktikum für Mediziner, vom Sommersemester 1945 bis Sommersemester 1948 als Unterrichtsassistent im anorganischen Hauptlaboratorium.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Übungen folgender Herren Professoren und Dozenten: H. Erlen-

meyer, P. Ruggli, E. Schlittler, A. Hagenbach, P. Huber, E. Miescher, M. Wehrli, H. Zickendraht, M. Geiger-Huber, O. Schüepp, G. Senn, W. Vischer, A. Portmann, W. Kuhn, H. Mohler, H. Kuhn, M. Reinhard, P. Buchner und H. Bloch. Ihnen allen bin ich zu tiefstem Dank verpflichtet, vor allen aber meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer, der mir nicht nur bei der Ausarbeitung der Dissertation unermüdlich mit seinem Rat beiseite gestanden ist, sondern mir auch in meinen persönlichen Nöten volles Verständnis und seine ganze Teilnahme entgegengebracht hat.

An dieser Stelle möchte ich auch der Bürgergemeinde Basel meinen Dank aussprechen, die mich durch das bürgerliche Fürsorgeamt vom Jahre 1934, dem Todesjahre meines Vaters, bis 1945 finanziell unterstützt und mir somit das Studium an der Universität Basel ermöglicht hat.